**Système respiratoire**

**Les infections respiratoires**

**Les pneumonies bactériennes**

* La pneumonie est une affection du parenchyme pulmonaire qui touche de façon prépondérante les espaces alvéolaires.
* La radiologie est obligatoire pour le diagnostic et se caractérise par une infiltration alvéolaire ou interstitielle.
* La majorité des pneumonies sont de natures infectieuses, qu’elles soient virales, bactériennes, mycobactériennes ou fongiques. Plus rarement, le parenchyme est affecté par des processus inflammatoires ou prolifératifs dont la présentation clinique et radiologique est indissociable de celle des pneumonies infectieuses.

**Physiopathologie**

* Trois mécanismes impliqués dans la genèse de pneumonie :
  + Micro-aspiration de la flore oropharyngée
    - Pathogènes colonisant en 1e les voies aériennes supérieures sont par la suite aspirés dans les voies aériennes inférieures.
    - C’est le cas de la majorité des pneumonies bactériennes.
  + Inhalation de matériel aérolisé – inhalation de gouttelettes
  + Essaimage hématogène
    - Une infection ailleurs se rend aux poumons
    - Beaucoup plus rare
    - Exemple : embolie pulmonaire septique ou endocardite du cœur droit.
* Les mécanismes de défense du poumon sont généralement efficaces pour assurer la stérilité des voies aériennes sous-glottiques, mais ces conditions permettent aux mécanismes ci-haut de jouer plus librement :
  + Tabagisme
    - Entrave l’efficacité des mécanismes mucocilliaires chargés de l’élimination des pathogènes inhalés
  + Conditions qui nuisent à l’efficacité du réflexe de toux
  + Certains troubles neuromusculaires et la paralysie d’une corde vocale qui rendent l’aspiration du matériel dégluti plus fréquente.
  + La trachéostomie et le tube endotrachéal qui empêchent l’action de la glotte et donnent un accès direct au tractus respiratoire aux bactéries de la peau et de la sphère ORL.

**Les types de pneumonie**

* Les pneumonies sont classifiées en fonction du lieu et de la population ou elles surviennent. Cette classification permet de guider la thérapie antibiotique initiale en fonction des flores bactériennes attendues. On distingue :
  + **Pneumonie acquise en communauté**
    - Affecte des individus immunocompétents vivants dans un environnement domiciliaire normal.
    - Les travailleurs de la santé entrent dans cette catégorie.
  + **Pneumonie liée aux soins de santé**
    - Nouvelle catégorie
    - Population extrahospitalière disposée, par leurs comorbidités ou leur fréquentation hospitalière, à héberger une flore nosocomiale. Ces patients ont une faiblesse immunitaire.
    - Ex : résidants en centre, personnes suivant une chimiothérapie.
  + **Pneumonie nosocomiale**
    - Elle est acquise en milieu hospitalier
    - La pneumonie doit survenir plus de 2 jours après l’admission du patient ou jusqu’à 14 jours après sa sortie de l’hôpital.
  + **Pneumonie acquise sous ventilateur**
    - Sous-classe de la pneumonie nosocomiale
    - Acquise après l’intubation endotrachéale chez un patient hospitalisé aux soins intensifs

**Facteurs de risque**

* Voici les facteurs de risque qui modulent l’incidence de la pneumonie acquise en communauté :
  + Alcoolisme
  + Asthme
  + État d’immunosuppression
  + Institutionnalisation
  + Âge ≥ 70 ans
* Les facteurs de risques se multiplient.
* Les facteurs de risques associés aux autres pneumonies sont plus difficiles à isoler. L’âge, les comorbidités pulmonaires, cardiaques et le diabète sont souvent retrouvés.
* La durée de ventilation mécanique est un facteur déterminant de la pneumonie acquise sous ventilateur. Chaque jour, le risque de pneumonie augmente de 2%.

**Incidence**

* La pneumonie acquise en communauté est l’infection qui mène au plus grand nombre d’hospitalisation en Occident
* Au Québec, 50 000 pneumonies sont diagnostiquées annuellement, 20% nécessitant une hospitalisation.
* La pneumonie nosocomiale est la 2e infection acquise en milieu hospitalier après l’infection urinaire.
* Les diverses formes de pneumonies représentent la 6e cause de mortalité en Amérique.

**Agents étiologiques**

* On identifiera un agent étiologique dans très peu de pneumonies.
* Très peu d’agents étiologiques sont responsables des pneumonies. Ainsi, les antibiotiques de 1e intention couvrent adéquatement ceux-ci.
* La flore pathogène responsable des pneumonies acquises en communauté est relativement limitée et homogène d’un milieu à l’autre. Il en est tout autrement de celle responsable des pneumonies nosocomiales qui varie beaucoup en fonction des milieux et des caractéristiques des patients. Dans ce cas, on recherchera avec plus d’insistance le pathogène au moyen de cultures.
* Agents étiologiques des pneumonies acquises en communauté :
  + Streptococcus pneumoniae (44%)
* Agents étiologiques des pneumonies nosocomiales :
  + Pseudomonas aeruginosa (24%)

**La présentation clinique**

* Le diagnostic de pneumonie repose sur la reconnaissance clinique d’un syndrome constitué de :
  + Toux
  + Expectorations colorées
  + Fièvre (>38C)
  + Dyspnée
  + Malaises généraux
  + Douleur thoracique de type pleurale
* Ces symptômes sont souvent associés à des signes physiques auscultatoires :
  + Consolidation
  + Souffle tubaire
  + Râles localisés
  + Signes d’épanchement pleural
* Ces signes et symptômes varient avec l’âge. Les patients aux extrêmes de l’âge ne présentent souvent qu’une atteinte non spécifique de l’état général ou de la confusion.
* La démonstration radiologique de la pneumonie est nécessaire à l’établissement d’un diagnostic de certitude.

**Pneumonie atypique**

* Associée aux Mycoplasma pneumoniae, Clamydophila pneumoniae et Legionella pneumophilia.
* Début plus insidieux
* Moins souvent accompagné de fièvre
* Toux sèche, myalgies (douleur musculaire) et céphalé
* La radiographie montre des infiltrations interstitielles diffuses, prédominantes aux bases.

**Pneumonie typique**

* Usuellement associé au Streptococcus pneumoniae
* Début brutale, de la toux, expectorations colorées qui peuvent être teintées de sang (hémoptysie), douleur thoracique, fièvre et infiltration alvéolaire lobaire.
* Bronchogramme aérien à la radiographie pulmonaire
  + Bronches visibles dû au contraste entre la forte densité alvéolaire et l’air préservé dans les bronches normales.

**Légionellose**

* Au cours de l’été 2012, la région de Québec a été le siège d’une des plus importantes éclosions d’infection à la *Legionella pneumophilia*.
* Il s’agit d’une bactérie Gram négative qui se transmet de l’environnement à l’homme par inhalation de microgouttelettes contaminées. Aucune transmission inter-humaine n’a à ce jour été rapportée.
* L’habitat naturel de cette bactérie est l’eau douce stagnante ou elle est hébergée par des amibes. On la retrouve donc dans les tours de refroidissement, systèmes de climatisations, piscines et étang.
* Elle infecte essentiellement les personnes âgées ou médicalement compromises,
* Classiquement, après une incubation de 2 semaines, la Legionella pneumophilia réalise un tableau de pneumonie atypique au cours duquel les céphalées et les troubles digestifs sont prépondérants.
* Le diagnostic d’infection à la Legionella pneumophilia s’établit sur la suspicion clinique et la présence d’antigénémie urinaire.
* Le Legionella pneumophilia est une pathogène intra-cellulaire. Il est insensible aux pénicilines et requiert des antibiotiques qui pénètrent bien le corps cellulaire.
  + Les macrolides, quinolones et tétracylines sont des options thérapeutiques viables.

**Investigation clinique**

* La très grande majorité des pneumonies sont acquises en communauté et seront traitées sur une base externe avec une antibiothérapie orale. Le seul examen dans ce contexte est la radiographie pulmonaire qui confirme le diagnostic. Les signes cliniques et physiques ne sont pas spécifiques.
* Chez les patients dont la présentation clinique est sévère, qui sont plus vulnérables et chez ceux porteurs de pneumonies liées aux soins de santé, nosocomiale ou acquises sous ventilateurs, une investigation supplémentaire est nécessaire.
  + Pour dépister des conditions ou complications associées à la pneumonie, de stratifier le risque de morbidité et de mortalité et de moduler les décisions thérapeutiques. D’autres examens seront effectués afin d’identifier l’agent causal et de mieux adapter l’antibiothérapie.
* Ces examens sont effectués chez pratiquement tout patient admis pour pneumonie :
  + Formule sanguine
  + Bilan ionique
  + Fonction rénale – module l’antibiothérapie et donne l’index pronostic
  + Fonction hépatique – module l’antibiothérapie
  + ECG – pour voir les complications associées et module l’antibiothérapie

**Recherche étiologique**

* **Coloration de Gram et culture des expectorations**
  + Pour la majorité des patients traités en ambulatoire, il n’y a pas d’investigation bactériologique spécifique recommandée.
  + Pour les patients admis à l’étage, il est recommandé que la culture et la coloration de Gram soient obtenues avant l’administration d’un antibiotique. La difficulté d’obtenir un spécimen adéquat ne doit jamais retarder l’initiation du traitement.
  + Cependant, il faut réaliser que ce test n’est si sensible n’y spécifique pour le diagnostic d’un agent étiologique.
* **Hémoculture**
  + Mise en culture d’échantillons sanguins. Sa positivité définit la bactériémie.
  + La positivité augmente avec le sévérité de la maladie et diminue si des antibiotiques ont été administrés préalablement.
  + Elle est positive dans 6 à 17% des pneumonies et le germe le plus souvent isolé est S. pneumoniae.
  + La mortalité est souvent plus élevée en présence d’une bactériémie.
* **Thoracentèse**
  + Tout patient qui présente un épanchement pleural significatif (> 10 mm en décubitus latéral) devrait avoir une ponction pleurale.
  + La mise en évidence de pus dans l’espace pleural définit l’empyème, une complication rare de pneumonies
    - Plus fréquent avec infection à S. pneumoniae
  + S’il y a présence d’un épanchement para-pneumonique compliqué, on doit procéder à un drainage
    - Épanchement démontre des bactéries à la coloration et à la culture ou le pH du liquide est inférieur à 7.20
* **Antigénémie urinaire pour Legionella pneumophilia**
  + Partie intégrante de l’investigation de routine de la pneumonie sévère.
  + Ce test identifie seulement Legionella pneumophilia sérogroupe type I, qui est le plus fréquent.
  + Un test positif est diagnostic.
* **Autres méthodes diagnostiques**
  + La sérologie n’est pas recommandée de routine. Elle s’applique surtout dans les cas d’épidémie. Elle nécessite un prélèvement précoce et tardif. Sa valeur repose sur l’augmentation par un facteur 4 du nombre d’anticorps entre les deux prélèvements.
* Moins de 40% des pneumonies investiguées voient leur agent étiologique positivement identifié. Le traitement est donc basé sur une approche empirique basée sur la probabilité.

**Triage – traitement ambulatoire versus hospitalisation**

* Une fois le diagnostic de pneumonie suspecté ou confirmé, le médecin doit prendre la décision du lieu de traitement et de l’antibiothérapie.
* La majorité des patients, soit 80%, seront traités sur une base externe et leur mortalité sera faible.
* La mortalité chez le patient admis est plus grande, atteignant jusqu’à 25% pour le patient aux soins intensifs.
* La décision d’hospitalisation doit être individualisée. C’est ce qu’on appelle le triage des patients.
* **Score de Fine**
  + Aide à identifier les patients avec un faible risque de mortalité.
  + Théoriquement, si le risque de mortalité est faible, le patient pourra être traité en externe.
  + Permet de stratifier les patients en 5 classes.
  + C’est une règle qui procède en 2 étapes
    - Patient âgé de plus de 50 ans ?
      * Oui : assigner au patient le niveau de risque II à V selon l’étape 2
      * Non
        + ATCD de maladie ou condition morbide?

Néoplasie

Défaillance cardiaque

Maladie cérébrovasculaire

Maladie rénale

Maladie hépatique

Oui : assigner au patient le niveau de risque II à V selon l’étape 2

Non

Présence d’anomalies à l’examen physique?

Confusion ou atteinte de l’état mental

FC > 125 min

FR > 30 min

TA systolique < 90 mmHg

Température < 35 ou > 40

* Oui : risque II à V selon étape 2
* Non : RISQUE DE NIVEAU I
  + Si le patient a plus de 50 ans ou répond oui à une des questions, on passe à la 2e étape ou on accorde un pointage à des données démographiques, diverses comorbidités, anomalies à l’examen physique et de laboratoire.
  + Ensuite, selon la classe, on voit le risque de mortalité.
  + L’application d’une telle règle diminue le nombre d’hospitalisations. Cependant, elle ne tient pas compte du patient immunosupprimé, d’un patient MPOC ou porteur de troubles neuromusculaires. Elle ne considère également pas les facteurs de vulnérabilité psychosociale qui motivent souvent l’admission de patients porteurs de pneumonies qui auraient autrement pu être traités sur base externe.
  + Ce n’est qu’un guide général qui ne remplace pas le jugement clinique.
* **Score CURB-65**
  + Il est plus simple que l’algorithme de Fine. C’est un véritable outil de triage.
  + Sa simplicité et sa robustesse en ont fait le score choisi par le ministère de la Santé pour effectuer le triage pré-hospitalier dans l’éventualité d’une pandémie d’influenza.
  + C : confusion nouvelle
  + U : urée ≥ 7 mmol/l – signe d’une insuffisance rénale
  + R : FR ≥ 30
  + B : Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou tension artérielle diastolique < 60 mmHg.
  + 65 : âge ≥ 65 ans.
  + Chaque élément du score se voit attribuer 1 point. La somme du pointage permet une prédiction de la mortalité et conséquemment des mesures à prendre pour la prévenir.
  + Un score supérieur à 2 est généralement considéré comme une indication d’hospitalisation.

**Le traitement**

* L’antibiothérapie sera initialement et le plus souvent totalement empirique, c’est-à-dire qu’on se base sur l’étiologie probable de la pneumonie pour choisir la couverture antibiotique. Ceci s’oppose à une thérapie ciblée que seule permet la mise en évidence du pathogène responsable. Pour les patients chez qui l’on obtiendra une telle identification, la thérapie empirique initiale sera ajustée à une thérapie ciblée.
* **Les pénicillines**
  + Bactéricides par leur action amenant la destruction de la paroi bactérienne
  + Grande variété de pénicillines synthétiques avec spectre de couverture variant largement
  + Bien tolérées à l’exception de quelques réactions allergiques cutanées.
  + Activité contre le pneumocoque limitée ces dernières années par l’émergence de souches résistantes dû à l’usage intense de cette classe d’antibiotique.
  + Pas efficace contre les germes atypiques.
* **Les céphalosporines**
  + Dérivées des pénicillines, partagent les mécanismes d’action et le spectre d’activité
  + Grande variété qui permet de les utiliser contre une multitude d’infections respiratoires.
  + Le taux d’allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines varie de 0 à 20%.
  + Une anapylaxie à la pénicilline interdit le recours aux céphalosporines
* **Les carbapénems**
  + Dans la famille étendue des pénicillines
  + Antibiotiques développés pour lutter contre des infections sévères ou poly-microbiennes
  + Leurs spectres couvrent virtuellement l’ensemble des pathogènes bactériens à l’exception des bactéries atypiques et des formes résistantes de staphylocoques.
  + Disponibles qu’en formulation intra-veineuse
  + En plus d’allergies croisées aux pénicillines, elles abaissent le seuil épileptique.
  + Agents chers, mais très utiles dans l’environnement des soins intensifs.
* **Les macrolides**
  + Agissent en bloquant la synthèse protéique au sein des ribosomes. Une inhibition prolongée de cette synthèse mène à la mort cellulaire.
  + Spectre d’action bien adapté à la couverture des infections du tractus respiratoire.
  + L’intolérance digestive, la prolongation de l’intervalle QT, de nombreuses interactions médicamenteuses et l’émergence de souches de pneumocoques résistantes sont à considérer lors de la prescription.
  + 1e choix du traitement empirique lors de la pneumonie acquise en communauté.
* **Les quinolones**
  + La 4e génération est dirigée contre contre les infections respiratoires.
  + Son spectre plus étendu que celui des macrolides, l’excellente tolérance et le nombre limité d’effets secondaires en ont fait une classe très populaire et possiblement surutilisée. Malgré cela, le profil de résistance demeure excellent.
  + Antibiotiques qui empêchent la réplication nucléaire de l’information génétique des bactéries.
  + Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte et chez l’enfant.
  + La ciprofloxacine, un agent de 2e génération, est la seule molécule orale actuellement efficace contre les infections à Pseudomonas aeruginosa.
  + 1e choix du traitement empirique pour les pneumonies reliées aux soins de santé ou nosocomiales.
* **Les aminosides**
  + Largement abandonnés
  + Toxicité rénale et auditive
  + Disponible uniquement sous forme intra-veineuse
  + Très actifs seuls contre les bactéries Gram négatives et en synergie contre les staphylocoques.
  + Ils bloquent la synthèse protéique au niveau des sous-unités ribosomales.
* **Les sulfonamides**
  + Effet bactéricide par inhibition du métabolisme des folates.
  + Des agents plus puissants de cette famille sont utilisés en chimiothérapie oncologiques.
  + La plupart des pathogènes respiratoires courants sont maintenant résistants à ces agents.
  + Ils sont utilisés dans le traitement et la prophylaxie des infections pulmonaires retrouvés chez les sidéens et autres grands immunosupprimés.
* **Les tétacyclines** 
  + Inhibent la traduction de l’ARN au niveau du ribosome.
  + L’émergence de formes résistantes des différents pathogènes qu’elles ciblaient, leurs nombreux effets secondaires et les interactions médicamenteuses les auront repoussés aux lignes arrières de l’antibiothérapie.

**Le suivi**

* Dans un certain nombre de cas, l’identification par culture, antigénémie ou sérologie du pathogène responsable permettra de mieux cibler l’antibiothérapie et d’en réduire le spectre nécessaire. On appelle ce passage à une thérapie ciblée la désescalation.
* Lorsque la voie parentérale (IV) est utilisée pour la délivrance de l’antibiothérapie, on doit tenter de passer en formulation orale dès que possible et d’éventuellement compléter la thérapie à domicile. Cette transition est généralement possible si les critères suivants sont réunis :
  + Amélioration de l’état clinique – diminution de la toux et de la détresse respiratoire
  + Absence de fièvre – 2 mesures à 8h00 d’intervalle
  + Absence d’un pathogène resistant
  + Absence de maladies concomitantes instables
  + Absence de complications
  + Tube digestif intact
  + Leucocytose en retrait
* Aucun consensus définitif n’existe sur la durée de l’antibiothérapie.
* Sur une base externe, on considère en général que 10 jours de thérapie suffisent.
* En parentéral, on juge que la majorité des pneumonies peuvent être traitées en 8 jours d’antibiothérapie.
* Certains pathogènes, tels Pseudomonas aeruginosa et Staphyloccoque aureus commanderont respectivement 14 et 21 jours de traitement.
* En plus d’étendre la durée de l’antibiothérapie, un empyème constitue une indication pratiquement formelle de drainage thoracique.

**Radiographie pulmonaire de contrôle**

* Il n’est indiqué de reprendre la radiographie pulmonaire en cours de traitement que si la condition clinique du patient ne s’améliore pas dans les 48-72 heures ou se détériore.
* Après le congé, il est souhaitable de procéder à une radiographie entre 4 à 8 semaines après la fin de l’antibiothérapie et de la répéter jusqu’à la normalisation particulièrement chez le patient à risque de néoplasie.
  + Pas avant 4 semaines car la pneumonie sera encore là à la radiographie. Chez le jeune, la pneumonie prend 6 semaines à disparaître de la radiographie.

**Le problème de la résistance**

* Au cours des dernières années, on a assisté à une progression puis à une stabilisation des taux de résistance des microbes usuels aux antibiotiques de 1e ligne. Les causes en sont multiples :
  + Usage abusif
  + Prescription d’antibiotique dans des circonstances ne le nécessitant pas (bronchite virale, rhume)
  + Usage de dosages insuffisants
  + Problèmes d’observance thérapeutique
* Au QC, le % de streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline se situe maintenant à 17.5%. Ce qui fait en sorte que les coûts de traitement et la durée de séjour augmentent.

**La prévention**

* L’arrêt tabagique et la consommation raisonnable d’alcool sont des étapes importantes dans la prévention.
* La vaccination contre l’influenza et le pneumocoque des populations vulnérables.
* Le vaccin contre les infections à pneumocoque a été démontré efficace chez le sujet sain, la personne âgée ou chez la personne atteinte d’une maladie chronique.
* Le vaccin actuel induit une immunité limitée et nécessite une nouvelle immunisation à intervalles de 6 à 10 ans.
* Plusieurs pneumonies dans le même lobe dans la même année est un signe de corps étranger ou de tumeur alors que plusieurs pneumonies dans des lobes différents est un signe de problème d’immunité.

**Les infections mycobactériennes**

* Les mycobactéries sont des pathogènes très anciens. Le genre *Mycobacterium* dont elles sont issues compte plusieurs espèces. La plupart ne sont que des contaminants de l’environnement et non des pathogènes chez l’homme, d’autres ne le sont que chez l’hôte immunosupprimé.
* Certaines mycobactéries sont responsables de maladies infectieuses ayant clamé le plus de vies dans l’histoire de l’humanité : la tuberculose et la lèpre.

**Les mycobactéries**

* Petits bâtonnets dont la croissance est plus lente que la majorité des autres bactéries pathogènes de l’homme.
* Elles sont acido et alcoolo résistantes.
* Elles prolifèrent plus rapidement en milieu aérobique, ce qui explique les sites préférentiels d’infection.
* **Identification**
  + Les mycobactéries possèdent des parois très riches en acides gras qui se prêtent mal aux colorations Gram utilisées sur les bactéries plus communes.
  + On identifiera les bactéries au moyen d’observation microscopique après coloration spécifique, culture ou amplification génique (PCR).
    - **Coloration spécifique** 
      * La coloration de Ziehl-Neelsen fut longtemps considérée le standard procédural pour l’identification des mycobactéries. Elles apparaissent alors rouges sur fond bleu.
      * La coloration fluorescente à l’auramine O a largement remplacé cette coloration en raison de sa sensibilité supérieure et de sa rapidité d’exécution. Elle est toutefois moins spécifique.
      * Les colorations seront utilisées essentiellement pour le dépistage des mycobactérioses. Leurs résultats devront être confirmés par culture ou identification génique.
    - **Culture**
      * Utilisées pour confirmer l’impression diagnostique dérivée d’une coloration ou d’une probabilité clinique élevée.
      * La croissance de la majorité des mycobactéries, dont M. tuberculosis est lente, demandant 6 à 8 semaines, ce qui entraîne des délais souvent inacceptables en pratique.
      * Elles sont toutefois nécessaires pour un diagnostic définitif.
    - **Identification génétique**
      * Les sondes génétiques spécifiques et le PCR ont révolutionné les techniques d’identification mycobactériennes. Elles ont surtout grandement accéléré l’obtention des résultats.
      * Ces techniques permettent de détecter le génome de la mycobactérie
      * Leur grande sensibilité entraîne souvent des faux positifs. On préfère alors les utiliser sur des colorations positives ou des cultures émergentes afin de confirmer l’espèce retrouvée.

**La tuberculose**

* Maladie infectieuse et contagieuse causé par le M. *tuberculosis*.
* Il s’agit d’une infection systémique qui se manifeste le plus souvent par ses diverses atteintes pulmonaires.
* Maintenant rare en Occident. Elle est aujourd’hui largement limitée aux pays en voie de développement ou elle continue à faire des ravages, parallélisant là l’épidémie de VIH
* Globalement, la tuberculose demeure l’une des maladies infectieuses les plus prévalentes, infectant entre 19 et 43% de la population mondiale. Chaque année, la maladie tue 3 millions de personnes.
* Au Canada, les nouveaux cas sont surtout observés chez :
  + Immigrants de pays ou la maladie est endémique
  + Autochtones
  + Populations défavorisées

**Cycle infectieux**

* L’homme constitue le seul réservoir du bacille tuberculeux
  + Il existe des mycobactéries dans d’autres espèces, mais pas le M. tuberculosis
* Il se transmet dans la population par inhalation de microgouttelettes respirables.
  + Celles-ci peuvent rester en suspension dans l’air pendant de longues périodes de temps.
* La tuberculose n’est toutefois pas très contagieuse lorsque comparée à l’influenza. Ainsi, seules des expositions prolongées résultent en la transmission de la maladie à partir d’un cas index.
* La contagiosité d’un patient traité diminue de façon rapide pour devenir quasi nulle après 3 semaines.

**Physiopathologie**

* Bien que la tuberculose soit une infection systémique, les formes pulmonaires représentent 90% des infections cliniques en Occident et sont la porte d’entrée de la quasi-totalité des infections tuberculeuses extra pulmonaires.
* Une fois inhalés, les bacilles tuberculeux se déposent dans des zones bien ventilées du parenchyme pulmonaire (lobe inférieur, lobe moyen, lingula).
* Ils y sont phagocytés et neutralisés par les macrophages alvéolaires dans la grande majorité des cas avant l’apparition de quelque forme d’infection clinique.
* Il y a 70% de chance que le système immunitaire soit assez fort pour éliminer la tuberculose avant qu’elle ne nous infecte.
* Si la charge bacillaire est importante ou si l’immunité cellulaire est incertaine, les bacilles tuberculeux peuvent se multiplier et résister aux mécanismes de défense pulmonaire. Se développe alors une pneumonie qui ne peut être différenciée d’une pneumonie bactérienne typique.
* La guérison spontanée est la norme avec parfois la présence résiduelle à la radiographie d’une cicatrice parenchymateuse calcifiée (foyer de Ghon) quelque fois associée à une adénopathie hilaire également calcifiée (complexe de Ranke).
* Le bacille tuberculeux peut survivre pendant des décennies sous forme latente au sein du parenchyme ou dans les ganglions médiastinaux.
* Le risque de réactivation après une primo-infection de ce type est de 3 à 10% et se réalise essentiellement dans l’année qui la suit. On parle alors de tuberculose post-primaire ou de réactivation tuberculeuse.
* Lors de la primo-infection, le bacille tuberculeux peut se disséminer au reste de l’organisme par bactériémie. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique et explique la survenue de tuberculose extra-pulmonaire, essentiellement osseuse (maladie de Pott) et rénale. Très rarement, cette bactériémie deviendra infection aigue systémique réalisant des implants bacillaires métastatiques dans les divers organes et entrainant souvent le décès (tuberculose miliaire).
* Les patients exposés à la tuberculose développeront une immunité cellulaire spécifique qui les protègera en cas de nouvelle exposition tuberculeuse. Cette immunité acquise est la base de l’intradermoréaction utilisée pour le dépistage de l’infection tuberculeuse.

**Traduction pathologique**

* Les mécanismes de défense qui préviennent le développement d’une tuberculose maladie suite à une infection tuberculeuse sont complexes et obéissent à une évolution pathologique caractéristique.
* Après l’inhalation des bacilles et à l’amorce de leur multiplication dans l’espace alvéolaire, on assiste à la migration d’un grand nombre de macrophages et de polynucléaires, la formation d’œdème et de dépôts de fibrine. Il en résulte une zone exsudative qui se traduit radiologiquement par un infiltrat pneumonique.
* Après 2 à 10 semaines d’activité, alors qu’une réaction immunitaire de type IV, il y a formation de granulomes composés de différentes cellules :
  + Cellules épithélioides
  + Cellules géantes de Langhans
  + Collagène
  + Fibroblastes
  + Lymphocytes
* Le granulome est une façon de contenir l’infection.
* Au centre du granulome, apparaît plus tard une zone de nécrose caséeuse caractéristique de la tuberculose
  + Substance blanchâtre, épaisse et granulaire
* Cette nécrose est résorbée par les enzymes protéolytiques d’autres polnucléaires.
* Ce cycle pathogénique se traduit par la formation de cavités parenchymateuses. Ces cavités peuvent coalescer et réaliser des cavités macroscopiques. Leur cicatrisation entraine l’apparition de zones de fibrose.
* La rétraction tissulaire para-fibrotique produira une distorsion du parenchyme avec rétraction et apparition de dilatation bronchique nommés bronchiectasies.

**Manifestations cliniques**

* L’infection se présente habituellement de façon insidieuse sur une période de plusieurs semaines. Les symptômes sont généralement ceux de l’atteinte de l’état général :
  + Fatigue
  + Anorexie
  + Amaigrissement
  + Fièvre
  + Sudation nocturne
  + Toux
  + Expectorations colorées
  + Hémoptysies – rare lors de la primo-infection, mais fréquentes lors de la formation plus tardive de cavités et de bronchiectasies.
* La dyspnée n’est pas habituelle.
  + Chez malades présentant une tuberculose bilatérale très avancée
  + Ceux qui font une pleurésie tuberculeuse avec épanchement pleurale important
* La dissémination massive du bacille par voie hématogène décrite surtout chez l’enfant, peut survenir aussi chez l’adulte. Il s’agit d’un syndrome aigu constitué de fièvre, dyspnée, tachypnée, cyanose et atteinte importante de l’état général. Cette forme disséminée s’associe souvent à une méningite, hépatomégalie, splénomégalie et une lymphadénopathie. Radiologiquement, on retrouve plusieurs foyers septiques. Cette forme rare et sévère de primo-infection se nomme tuberculose miliaire.
* Rarement maintenant la tuberculose atteint d’autres organes. La plus fréquente des atteintes est la plèvre.
  + La tuberculose pleurale est considérée pratiquement toujours une primo-infection, étant très rare en cas de réactivation. Les symptômes comprennent une douleur pleurétique et de la dyspnée.
* L’atteinte osseuse (maladie de pott) est maintenant rare
  + Elle préfère les vertèbres dorsales et est responsable de leur écrasement et de déformations secondaires de la cage thoracique. Elle réalise ainsi des syndromes restrictifs extra-parenchymateux.
* Les méninges, les reins, le système génito-urinaire, le péritoine et les surrénales constituent en ordre décroissant les autres sites fréquents d’infection.
* L’examen physique est souvent normal et toujours non-spécifique
* Avec la phase de cicatrisation, s’installe la fibrose rétractile que l’on peut identifier à la radiographie par la présence de densité linéaire irrégulière, la perte de volume de lobes et de segments, le déplacement des scissures.

**Diagnostic**

* Le diagnostic de tuberculose repose avant tout sur une suspicion clinique.
* On cherche une primo-infection chez les patients issus de populations à haute endémicité.
* Les tuberculoses post-primaires (réactivations) sont suspectées le plus souvent sur l’aspect radiologique qui montre les séquelles d’une primo-infection ou encore des cavités aux apex. Ces patients n’auront pas toujours une histoire clinique de primo-infection puisque celle-ci n’est pas toujours cliniquement reconnue.
* Certains de ces patients auront une histoire d’altération récente de leur état immunitaire (corticothérapie, immuno-suppression, chimiothérapie, séropositivité) qui les auront mis à risque de libérer les bacilles jusque-là tenus en joue par le système réticulo-endothélial à l’intérieur de granulomes formés lors de la primo-infection.
* La démonstration d’une infection antérieure au moyen du PPD (TCT) devient alors intéressante cliniquement.
* Un PPD positif n’est jamais suffisant pour porter un diagnostic de tuberculose-maladie. Il n’est qu’un marqueur d’une primo-infection passée et celle-ci constitue un facteur de risque pour le développement d’une réactivation, sans plus.
  + Le PPD peut s’avérer négatif, car trop précoce lors d’une primo-infection ou encore en cas de réactivation chez un patient dont les défenses immunes sont altérées.
* Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence par coloration, culture et ou analyse génétique de bacilles tuberculeux dans les spécimens soumis.

**L’épreuve à la tuberculine (PPD ou TCT)**

* La primo-infection tuberculeuse passe souvent inaperçu car elle se limite souvent à une réaction immune silencieuse cliniquement.
* La connaissance d’une telle primo-infection chez un individu représente toutefois une information de santé publique importante. Une primo-infection module le risque de développer un jour une tuberculose-maladie ou de développer une tuberculose-maladie suite à une nouvelle exposition. On prendra sur cette information les décisions de chimioprophylaxie et de vaccination.
* L’épreuve à la tuberculine (aussi appelée intradermoréaction ou PPD) permet de vérifier si le système immunitaire du patient a conservé les traces d’une primo-infection.
* Il s’agit d’une réaction immunitaire de type IV élicitée par l’injection sous-cutanée de 5 unités de PPD, un extrait de protéines obtenues de cultures tuberculeuses préalablement stérilisées. Le PPD n’est pas infectieux.
* La lecture se fait par mesure du diamètre d’induration cutanée (durcissement d’un tissu) 48 à 72 heures après l’injection.
* Le PPD est interprété en fonction des facteurs de risques du patient. Une induration de **+ de 10 mm** est considérée positive chez l’ensemble des patients.
  + Un seuil de **5 mm** est toutefois suffisant chez ces populations à haut risque :
    - Infection au VIH
    - Contact étroit avec un cas contagieux actif
    - Enfant soupçonné de souffrir d’une tuberculose active
    - Radiographie anormale montrant des anomalies fribronodulaires
    - Autres déficiences immunes (chimiothérapie, corticostéroides, inhibiteurs du TNF-alpha)
* Des résultats faussement négatifs peuvent découler de :
  + Mauvaise technique d’injection ou de lecture
  + Immunodépression
  + Malnutrition
  + Maladie grave, y compris une tuberculose active
  + Maladie virale active à l’exception du rhume
  + Très jeune âge
* Des résultats faussement positifs peuvent être liés à une infection à des mycobactéries non-tuberculeuses.
* Il n’est plus recommandé de procéder au dépistage systématique de la population en santé considérant la faible prévalence de la maladie et la toxicité potentielle de la chimioprophylaxie qui pourrait être administrée par erreur.
* Le PPD devrait être systématiquement effectué uniquement sur des populations à plus haute incidence de maladie
  + Contacts récents d’une tuberculose-maladie contagieuse prouvée
  + Immigrants et visiteurs de pays à haute endémicité tuberculeuses arrivés au Canada depuis moins de 2ans
  + Déficiences immunitaires diverses (VIH, diabètes, insuffisance rénale chronique, silicose, immunosuppresseurs)
  + Signes radiologiques d’une infection tuberculeuse ancienne
* Lorsqu’un PPD est effectué très longtemps après une primo-infection, la réponse immunitaire peut prendre plus de 72 heures à complètement s’exprimer.
* Un patient ayant été vacciné contre la tuberculose pourra présenter un PPD positif en raison de la sensibilisation immunitaire médicalement induite et l’on pourra considérer le résultat faussement positif si le vaccin a été administré durant la première année de vie et si le contexte clinique ne suggère pas une probabilité élevée de primo-infection.

**Le quantiféron**

* C’est un test récemment développé pour mesurer de façon plus précise que l’épreuve à la tuberculine la présence d’une immunité cellulaire dirigée contre M. tuberculosis.
* Il mesure la production d’interféron-Y des lymphocytes du patient incubés en présence de PPD.
* Une production mesurable signe une infection tuberculeuse latente.
* Ce test est plus objectif que le PPD, se réalise en une seule visite, est insensible à la vaccination et prédit mieux le risque de développer une tuberculose active.

**Traitement de la tuberculose active**

* La tuberculose est une maladie à déclaration et à traitement obligatoire.
* La majorité des patients pourront être traités sur une base externe et ne seront hospitalisés qu’en raison de la précarité de leur état, la nécessité de s’assurer de l’observance ou encore afin de protéger des contacts hautement vulnérables et non infectés (jeunes enfants, immunosupprimés).
* Le patient sera placé en isolement pour les 2 à 3 premières semaines de traitement. On lui demandera de couvrir sa bouche et son nez au moyen d’un masque spécifique. On décourage tout contact ou déplacement non essentiel. Les contacts domiciliaires sont pour la majorité déjà infectés au moment du diagnostic.
* La pierre angulaire du traitement est une antibiothérapie prolongée. 4 médicaments sont désignés antituberculeux majeurs :
  + ISONIAZIDE (INH)
  + RIFAMPICINE (RMP)
  + PYRAZINAMIDE (PZA)
  + ÉTHAMBUTOL (EMB)
* Ces Rx sont utilisés en combinaisons, car leurs effets sont complémentaires. Leurs effets bactéricides diffèrent dans leur rapidité d’action et dans les différentes zones ou se répliquent les mycobactéries.
* Au canada, deux régimes sont approuvés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire chez l’hôte immuno-compétent en l’absence de résistance antibiotique.
  + Régime de 6 mois
    - Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide (2 mois)
    - Isoniazide + rifampicine (4 mois)
  + Régime de 9 mois
    - Isoniazide + rifampicine
* Tout régime qui ne fait pas appel à l’isoniazide et au rifampicine pour toute sa durée devrait être prolongé pour une durée totale de 12 mois, car les autres antituberculeux ne possèdent pas un pouvoir d’éradication comparable à la combinaison de ces deux Rx.
* De même, les patients porteurs de lésions cavitaires pouvant servir de siège de résistance devraient voir leurs traitements prolongés de trois moins supplémentaire.
* L’observance du traitement est essentielle au succès de la thérapie et à la prévention de l’éclosion de formes résistantes de M. tuberculosis.
* Le dépistage d’une souche résistante devra amener le changement et souvent la prolongation du régime thérapeutique initialement choisis.
* Dans certains cas (tuberculose contractée dans un pays ou les bacilles résistants sont endémiques), il est raisonnable d’amorcer le traitement en combinant les 4 antituberculeux majeurs. Le traitement de la tuberculose active extra-pulmonaire obéit aux même considérations.
* Voici les effets secondaires des 4 antituberculeux majeurs :
  + INH
    - Élévation asymptomatique des aminotransférases
    - Hépatite
    - Paresthésies – engourdissement, piccottement
  + RMP
    - Hépatite
    - Syndrome grippal
    - Coloration orange des liquides corporels
    - Interactions médicamenteuses
  + PZA
    - Hépatite
    - Élévation des concentrations d’acide urique
    - Arthralgie – douleur articulaire
  + EMB
    - Névrite rétrobulbaire
* À deux mois, une culture de contrôle est effectuée chez les patients ayant initialement produit des sécrétions ou furent retrouvés des mycobactéries. Le taux de négatif à ce moment est de 80%. On testera à nouveau à 4 mois les 20% demeurés positifs.

**Traitement de la tuberculose latence**

* Après une primo-infection, des bacilles tuberculeux persistent chez la majorité des patients sou forme latente. Il n’y a pas de manifestations cliniques de l’infection, mais celle-ci persiste au sein du parenchyme ou du système lymphatique.
* De ceux-ci, du au vieillissement ou à un abaissement transitoire des défenses immunes, 10% développeront une tuberculose active, la grande majorité dans les deux ans suivant la primo-infection.
* Dans un premier temps, on confirme la présence d’une infection latente par une épreuve à la tuberculine. La chimioprophylaxie est prescrite en fonction des résultats de cette épreuve et du risque de développer la maladie.

|  |  |
| --- | --- |
| Résultat du TCT | Indication (on procède à la chimioprophylaxie si…) |
| < 5mm | * VIH et risque élevé d’infection tuberculeuse * Contact avec une tuberculose infectieuse * Origine d’un pays ou l’incidence est élevée * Anomalie à la radiographie pulmonaire * Autre immunodépression sévère et risque élevé d’infection tuberculeuse * Enfant < 5 ans et risque élevé d’infection tuberculose |
| ≥5mm | * VIH * Contact récent avec cas de tuberculose infectieuse * Maladie fibronodulaire visible à la radiographie : * Tuberculose guérie, mais non traitée avant * Si traitée, non traitée adéquatement * Greffes d’organes – associé à un traitement immunosup * Autres médicaments immunosuppresseurs * Corticostéroides (≥ 15mg/jour de prednisone pendant 1 mois) |
| ≥ 10mm | * Déficit immunitaire * Silicose * Insuffisance rénale terminale * Cancer de la tête et du cou * Envisager de traiter ceux qui ont séjourné ou voyagé dans un pays ou l’incidence de la tuberculose est élevée ou dans une communauté autochtone au Canada ai cours des 2 dernières années, les utilisateurs de drogues par injection séronégatifs pour le VIH, les travailleurs ou les résidents d’un établissement de santé ou correctionnel. * Traitement envisagé à la discrétion du médecin traitant pour d’autres patients non mentionnés. |

* L’agent chimioprophylactique de 1e intention est l’isoniazide administré quotidiennement pendant une période de 9 mois. Des régimes alternatifs existent, mais leur efficacité est moindre. Ces régimes s’adressent aux patients VIH ou pouvant être infectés par une forme résistante à l’INH.
* Comme l’INH présente des effets secondaires hépatiques, on recommande de débuter la thérapie qu’après avoir obtenu un bilan hépatique. On contrôlera ce bilan à tous les mois par la suite chez :
  + Maladies hépatiques préexistantes
  + Médications hépatotoxiques
  + Antécédents d’abus d’alcool
  + Patients âgés de + de 34 ans
  + Femmes enceintes ou ayant accouché il y a moins de 3 mois
    - On recommande d’attendre la fin de la grossesse et du post-partum avant de commencer à moins de conditions exceptionnelles
* On informe le patient d’arrêter le traitement en cas de nausées, anorexie, ictère ou de décoloration des urines. Des transaminases élevées au-dessus de 3 fois la limite supérieure de la normale chez le patient symptomatique ou 5 fois en l’absence de symptômes justifient l’arrêt du traitement.
* La chimioprophylaxie à l’INH, lorsque complétée correctement, permet de réduire par un facteur 10 les risques de développer une tuberculose active.
* Si un patient refuse ou ne peut se soumettre à la chimioprophylaxie indiquée, un suivi clinique aux 6 mois d’une durée de 24 mois est recommandé puisque la majorité des infections survient dans ce délai.

**Vaccination anti-tuberculose**

* La vaccination par BCG (bacille de Calmette Guérin) a été discontinuée au Québec pour la population générale au milieu des années 1970 et dans les populations autochtones en 2005. Le vaccin est une forme vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*, un proche parent du *Mycobacterium tuberculosis*.
* Le vaccin possède ainsi un potentiel infectieux propre et par conséquent, il ne doit pas être administré à un patient immunosupprimé, là justement ou son intérêt clinique serait le plus grand.
* L’efficacité de la vaccination varie de 0 à 80%, ce qui est largement inférieur aux autres immunisations contre les maladies infectieuses.
* Il demeure uniquement 3 groupes chez qui cette vaccination est indiquée :
  + Nourrissons des communautés des Premières nations et inuites
  + Travailleurs de la santé et de laboratoire chez qui une chimioprophylaxie post-exposition serait impossible ou qui sont régulièrement exposés à des formes résistantes de tuberculose.
  + Voyageurs qui séjourneront de façon prolongée dans un pays ou la tuberculose est endémique ou résistante et qui n’auront pas d’accès rapide ou facile aux services de santé ou à la chimioprophylaxie.
* Il faudra s’assurer avant la vaccination de la négativité du PPD. Une exposition préalable rendrait inutile le vaccin.

**Les autres mycobactéries**

* En dehors du *Mycobacterium tuberculosis*, il existe une centaine de mycobactéries non-tuberculeuses qui sont désignées collectivement : mycobactéries atypiques.
* Ces mycobactéries sont pour la très grande majorité des contaminants de l’environnement. Certaines sont des pathogènes de l’homme et, en dehors de la lèpre, ne sont retrouvées que chez des patients immunosupprimés ou présentant des atteintes structurelles du poumon. Ces mycobactéries ne sont pas considérées contagieuses.
* Les manifestations cliniques de ces infections sont essentiellement des signes de l’atteinte de l’état général. Des adénopathies pathologiques ainsi que des infections cutanées sont également décrites.
* Le diagnostic est basé sur l’identification du pathogène sur les sécrétions en présence de symptômes et de signes radiologiques compatibles qui ne sont malheureusement pas spécifique.
* La plus fréquente de ces mycobactéries est le ***Mycobacterium avium***
  + Manifestations très insidieuses
  + Traitement basé sur une combinaison de macrolides, rifampin et éthambutol
  + Le traitement se prolonge jusqu’à un an après que des cultures se soient révélées négatives, ce qui représente une antibiothérapie lourde de 18 à 24 mois.
* Le ***Mycobacterium kansasii*** est la plus agressive de ces mycobactéries
  + Elle se manifeste comme une infection aigue
  + Traitement similaire à celui de la tuberculose, mais se prolonge 12 mois au-delà de la stérilisation des expectorations.
* Contrairement à la tuberculose et considérant la durée et la toxicité de la thérapie, les traitements chirurgicaux peuvent être appliqués aux mycobactéries atypiques. La résection de la zone pulmonaire infectée est souvent considérée le traitement de choix de ces infections si elles sont localisées et que la condition pulmonaire et générale du patient le permet.

**Les infections virales**

**Virus**

* Entité située à la limite de la définition du vivant.
* Capsule d’information génétique protégée par une coque protéique qui projette vers l’extérieur les molécules d’adhérences nécessaires à la colonisation de l’hôte.
* Le virus est entièrement dépendant de sa capacité à intégrer le génome des cellules infectées
* Les influenzae sont des virus à génome d’ARN. Ils sont à l’origine des pathogènes des oiseaux aquatiques dont ils déciment les populations de façon épisodique. Ils peuvent également infecter l’homme.

**Structure**

* Les influenzae protègent leur génome au sein d’une enveloppe protéique constituée de 2 protéines de membrane (M1 et M2). Ces protéines distinguent 3 familles d’influenzae :
  + Influenzae A
    - Les mieux connus
    - Ils sont responsables des épidémies et des pandémies
  + Influenzae B
    - Reproduisent à moindre échelle la présentation clinique des influenza A
    - Les myosites et atteintes gastro-intestinales sont plus fréquentes
  + Influenzae C
    - Essentiellement responsable de syndromes infectieux mineurs des voies aériennes supérieures chez l’enfant et le jeune adulte
* Les influenzae A se distinguent par leurs protéines de surfaces :
  + **Hémagglutinines** : permettent l’adhésion du virus aux cellules de l’hôte
  + **Neuraminidases** : détachent les nouveaux virions de la membrane cellulaire une fois leur cycle de maturation complété.
* On dénombre 15 hémagglutinines et 9 neuraminidases qui servent à distinguer les différentes souches d’influenza A.

**Dérive et réarrangement génétique**

* La simplicité de la structure virale permet à ces organismes une grande capacité de transformation génétique qui permet de contourner l’immunité acquise de l’hôte. Ces mutations se produisent selon 2 mécanismes distincts :
  + **Dérive génétique** 
    - Produit des mutations lentes et limitées
    - Elle se produit par la survie du virion dont le matériel génétique a été incorrectement reproduit ou altéré tout en demeurant compatible avec le cycle de vie virale.
    - Il peut émerger progressivement une nouvelle souche virale.
  + **Réarrangement génétique** 
    - Beaucoup plus brutal
    - Produit des souches entièrement nouvelles de virus
    - Procède par croisement en un hôte commun de deux souches virales, généralement l’une humaine et l’autre aviaire, qui partagent ainsi leurs matériels génétiques. L’hôte commun est souvent le porc.
    - Le virus aviaire acquiert par exemple la capacité d’infecter l’homme.
    - Ces mutations de grande amplitude sont celles que l’on croit à l’origine des pandémies de grippe.
    - Elles nécessitent une certaine promiscuité entre les espèces porteuses, ce qui explique que l’éclosion de nouvelles souches virales se produit généralement dans les zones rurales des pays à haute densité de population.

**Nomenclature**

* L’OMS monitore constamment l’éclosion de nouvelles souches virales. Elle leur attribue un nom codé unique :

Genre viral / site d’isolation / numéro de souche / année de découverte / hémagglutinine / neuramidase

A | Puerto Rico | 8 | 1934 (H1N1)

**Épidémiologie**

* **Endémie** : Maladie qui est active de façon constante ou régulièrement récurrente dans une population donnée.
  + Toute maladie pas perçu comme inexistante.
  + Exemple : malaria et tuberculose
* **Épidémie** : accroissement ponctuel de l’incidence d’une maladie dans une population délimité géographiquement et temporellement.
  + Exemple: légionelose à Qc
* **Pandémie :** accroissement ponctuel de l’incidence d’une maladie limité dans le temps, mais sans restriction géographique.
* La grippe est endémique chez presque toutes les populations aviaires et humaines. Une épidémie survient chez nous à tous les hivers en raison de la promiscuité qu’impose l’hiver.
* Au cours du 20e siècle, 3 pandémies ont affectés l’humanité entière
  + - Grippe espagnole
    - Grippe asiatique
    - Grippe de Hong-Kong

**Facteurs déterminants de l’épidémiologie grippale**

* La survenue d’épidémies importantes et de pandémies semble liée à un nombre limité de facteurs qui relèvent tant de l’immunité humaine acquise que des capacités de virulence et de transmission du virus. Les 4 principaux sont :
  + Nouveau virus ou souche dont les protéines de surface (hémagglutinines ou/et neuraminidases) n’ont pas récemment retrouvées en pathologie humaine.
  + Capacité à infecter l’homme car beaucoup de nouveaux virus demeurent des pathogènes aviaires exclusifs
  + Infections sévères associées à une morbidité et une mortalité significatives. Les infections moins sévères pouvant ne pas être détectées puisque pas amenées à l’attention médicale.
  + Transmission interhumaine car tout virus dépourvu de cette caractéristique ne sera responsable que d’éclosions locales chez des populations directement exposées au vecteur animal.

**Stades épidémiologiques de l’OMS**

* L’OMS évalue l’activité des différents Influenza A et 6 stades épidémiologiques sont utilisés :
  + Interpandémie
    - Stade 1 : aucun virus actif chez l’homme
    - Stade 2 : Virus animal mettant l’homme à risque
    - Stade 3 : infection humaine, mais pas de transmission interhumaine
  + Alerte pandémique
    - Stade 4 : transmission interhumaine limitée
    - Stade 5 : transmission humaine en grappes
  + Pandémie
    - Stade 6 : transmission soutenue à la population générale

**La grippe en clinique**

* **Population à risque** 
  + L’ensemble de la population humaine est à risque d’infection par influenza. Certaines populations sont toutefois plus à risque de contracter le virus et d’en développer les complications :
    - Jeunes enfants
    - Personnes âgées
    - Femmes enceintes
    - Immunosupprimés ou immuno-naifs
    - Maladies cardio-pulmonaires sous- jacentes (insuffisance cardiaque et MPOC)
  + Bizarrement, les pandémies d’influenza ont atteint de façon plus sévère les populations adultes jeunes.
* **Présentation clinique**
  + Les infections à l’influenza A produisent un tableau clinique communément référé à la grippe. On retrouve :
    - Température
    - Toux
    - Myalgies – douleurs musculaires
    - Anorexie
    - Nausées
    - Céphalée
    - Rhinite
    - Conjonctivite
  + L’incubation de la maladie va de 1 à 5 jours et elle se résout en 6 à 7 jours.

**Évaluation para-clinique**

* Le diagnostic d’infection à influenza demeure basé sur la clinique. La confirmation s’obtient par analyse des sécrétions nasopharyngées.
* Plusieurs tests de détection rapide ont été développés. Ils utilisent soit l’identification antigénique ou enzymatique et permettent une réponse en moins de 30 minutes. Ces tests sont essentiellement utiles lorsque la prévalence de la maladie est faible et sont à peu près inutiles en période d’épidémie.

**Complications**

* Les complications de l’influenza sont responsables de la majorité de la morbidité et de la mortalité associées à l’infection :
  + Pneumonie virale
  + Surinfection bactérienne
  + ARDS – syndrome de détresse respiratoire de l’adulte
  + Otite moyenne
  + Méningo-encéphalite (surtout femme enceinte et jeunes)
* Une des complications la plus fréquente de l’influenza est la pneumonie bactérienne.

**Morbidité et mortalité**

* La mortalité attribuable aux infections à influenza est difficile à estimer car elle est essentiellement liée à des complications souvent multifactorielles ou à des décès considérés naturels.
* Aux USA, 50 000 personnes décèdent de la grippe chaque année, 90% des décès survenant chez des personnes de plus de 65 ans souvent atteints de maladie cardio-respiratoires sous-jacentes.
* L’influenza est responsable de beaucoup d’absentéisme et de perte de productivité.

**Thérapies**

* La majorité des infections à influenza seront traitées par des mesures de support général et ne nécessiteront pas d’attention médicale.
* Si l’infection est plus sévère et si elle survient chez un sujet fragilisé, des agents antiviraux peuvent être indiqués.

**Agents antiviraux**

* Les agents antiviraux actuellement disponibles se divisent en 2 catégories par leurs mécanismes d’action :
  + **Inhibiteurs de la protéine membranaire M2**
    - Représentés par l’*amantadine* et la *rimantadine*
    - Ces molécules agissent en empêchant la formation de l’endosome nécessaire au cycle de vie de l’influenza. Elles ne sont actives que sur les influenza A et ces souches virales développent rapidement des mutations qui les rendent inefficaces.
    - Les inhibiteurs M2 sont mal tolérés en raison de leurs multiples effets secondaires : insomnie, hallucinations, confusion, étourdissements et chutes.
  + **Inhibiteurs des neuraminidases**
    - Molécules plus récentes, plus actives et mieux tolérées.
    - Le *zanamivir* et l’*oseltamivir* sont des homologues synthétiques de l’acide sialique, composante de surface des membranes cellulaires dont la neuraminidase virale doit se séparer afin de libérer les nouveaux virions qui dissémineront l’infection à d’autres cellules situées à proximité.
    - Ils sont efficaces pour les souches d’influenza A et B.
    - Leurs effets secondaires sont minimaux.
    - La résistance aux inhibiteurs des neuraminidases est considérée rare bien que démontrée chez quelques souches.

**Thérapie de l’infection active**

* Les évidences de l’utilité de la thérapie antivirale dans la population générale lors des épidémies annuelles sont inexistantes. Tout au plus obtient-on une rémission clinique devancée d’une journée.
* En cas de pandémie, les inhibiteurs des neuraminidases, présumés plus actifs sur les formes aviaires du virus seraient utilisés, essentiellement pour tenter de contenir la propagation de la maladie dans la population.
* Chez les patients vulnérables, le traitement de l’infection aigue au moyen d’inhibiteurs des neuraminidases a démontré une certaine capacité à prévenir les complications secondaires à l’infection virale telles les pneumonies bactériennes et la dégradation des conditions médicales chroniques sous-jacentes.
* Ils seront donc essentiellement utilisés chez la personne âgée porteuse de comorbidités.
* Le traitement doit être amorcé moins de 48 heures après le début des symptômes pour être efficace et est d’une durée de 5 jours.
  + Zanamivir : chez les 7 ans et +
  + Oseltamivir : dès l’âge d’1 an
* Les inhibiteurs de la protéine membranaire M2 n’ont aucun rôle dans le traitement de l’infection active.

**Prophylaxie**

* L’usage prophylactique d’antiviraux ne doit pas être considéré un substitut à la vaccination chez le patient apte à le recevoir.
* Le vaccin est à la fois moins chère et plus efficace.
* Les inhibiteurs des neuraminidases ont remplacé les inhibiteurs de la protéine membranaire M2 en prophylaxie secondaire. Quatre groupes devraient être considérés candidats à une telle prophylaxie :
  + Les personnes à haut risque de morbidité et de mortalité qui ont reçu le vaccin
  + Les personnes en contact avec les patients à haut risque qui n’ont pas été vaccinés
  + Les patients immunosupprimés chez qui le vaccin pourrait ne pas avoir été efficace
  + Les patients qui ne peuvent recevoir le vaccin
* Dans les 3 premiers groupes, la vaccination devrait accompagner l’amorce de la prophylaxie secondaire.
* Les antiviraux devraient être prescrits au début de l’activité grippale dans la communauté et poursuivis au moins 2 semaines après la vaccination.
  + Chez l’immunosupprimé et chez l’enfant, l’immunogénicité vaccinale étant plus aléatoire, il est recommandé de traiter pour l’ensemble de la période d’activité grippale qui s’étend sur 6 semaines.
* Leur efficacité est de près de 80% lorsque considérée en fonction du développement d’un syndrome fébrile.
* Ces molécules sont les seuls agents disponibles à ce jour dans ce champ thérapeutique, aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement.

**Prévention**

* L’influenza se transmet essentiellement par inhalation de microgouttelettes.
* Un vaccin antigrippal est développé chaque année à partir de plusieurs souches virales isolées au cours des épidémies précédentes.
* Il est rendu disponible en octobre-novembre.
* Il s’agit de virus inactivés ou de particules antigéniques recueillis en culture sur œufs.
* Son efficacité varie de 60 à 80%.
* Le vaccin est plus efficace à réduire la survenue d’infection grave et du décès que celle de la grippe elle-même
* Il s’agit d’une des mesures prophylactiques les plus efficaces toutes pathologies confondues.
* Au Québec, le vaccin antigrippal est indiqué pour l’ensemble de la population. Il n’est toutefois remboursé par le système public que chez les populations vulnérables :
  + Personnes âgées de plus de 60 ans
  + Personnes âgées de plus de 6 mois présentant :
    - Maladie cardiaque ou respiratoire chronique
    - Diabète
    - Néphropathie
    - Anémie et hémoglobinopathie
    - Immunodéficience et VIH
    - Troubles neuro-moteurs ou cognitifs interférant avec la toux
  + Résidents des centres d’hébergement et de soins prolongés
  + Enfants de 6 à 23 mois en bonne santé
  + Enfants et adolescents sous traitement prolongé à l’ASA – aspirine
  + Femmes enceintes
  + Travailleurs de la santé
  + Travailleurs de la volaille
* Les enfants de moins de 6 mois ne sont généralement pas vaccinés.
* Il est contre-indiqué de vacciner les personnes présentant une maladie aigue, fébrile ou non, ou une allergie anaphylactique aux œufs ou aux autres composantes du vaccin.

**Grippes modernes**

* Tous les virus de la grippe sont des pathogènes issus d’un hôte aviaire ayant muté afin d’acquérir la capacité d’infecter l’homme. Toutes les grippes sont donc aviaires.